

На правах рукописи



Джафарова Зарема Болатовна

**Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных
артериальной гипертензией**

3.1.20 — Кардиология

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Праскурничий Евгений Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, проректор по научной и инновационной работе; кафедра терапии, заведующий кафедрой

Бондаренко Ирина Зиятовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр Эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное Государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «08» ноября 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень разработанности

Ожирение является общемировой проблемой в связи с удвоением его распространенности за последние десятилетия [Ng M 2013]. Результаты исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012-2014гг. в России, показали, что при оценке по показателю ИМТ распространенность ожирения составляет 30,8% у женщин и 26,9% у мужчин, при оценке по ОТ 38,4% и 24,3% соответственно [Баланова Ю.А., 2018]. Известна важная роль ожирения, особенно его висцерального варианта, в формировании симптомокомплекса метаболических нарушений, АГ, развитии и прогрессировании основных ССЗ [Visseren F.L.J., 2021, Williams B. 2018]. Тем не менее, проблема ожирения не до конца изучена. Обсуждается «парадокс ожирения» при сердечной недостаточности, правомочность выделения здорового фенотипа ожирения, корректируются диагностические критерии метаболического синдрома.

Широкое внедрение высокоинформативных методов визуализации, в том числе лучевой диагностики (МСКТ, магнитно-резонансной томографии) позволило выявить отложения жировой ткани вокруг органов и сосудов, которые принято называть эктопическими жировыми депо. Имеются данные об их самостоятельной роли в развитии метаболических нарушений, АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования [Neeland IJ 2019]. В рамках Framingham Heart Study и Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis показано, что избыточная эктопическая жировая ткань является независимым, в том числе от ИМТ, предиктором ИБС [Ding J. 2009, Rosito G.A. 2008].

Попытки определения пороговых уровни эктопической жировой ткани предприняты в зарубежных исследованиях. Показаны различия этих показателей в зависимости от использованного метода, расовой принадлежности исследованной выборки [Neeland IJ 2019]. В российской популяции частота эктопического ожирения и пороговые значения для его определения мало изучены. Имеются лишь данные о толщине ПКЖТ, определенной методом ЭхоКГ, у пациентов с ИБС [Веселовская Н.Г. 2014]. Отсутствует понимание о наиболее чувствительных и специфичных антропометрических индексах для выявления эктопического ожирения. Разрозненные работы свидетельствуют об относительно невысокой предиктивной значимости стандартных индексов, в том числе ИМТ, для выявления эктопических депо жировой ткани [Neeland IJ 2019, Okorodudu, D. 2010].

Висцеральная и, в особенности, эктопическая жировая ткань характеризуется выраженной продукцией провоспалительных цитокинов. Доказано их негативное влияние на состояние сосудистой стенки и миокарда. Описана связь ПКЖТ с ремоделированием миокарда с развитием гипертрофии левого желудочка, фибрилляции предсердий, кальцификации коронарных артерий, ИБС и сердечной недостаточности [Ding J., 2009, Rosito G.A. 2008]. Взаимосвязь между ПВЖТ и поражением сосудистой стенки продемонстрирована в экспериментальных работах на животных, а также у пациентов с аневризмой аорты и обструктивным атеросклерозом периферических артерий [Rosito G.A. 2010, Thanassoulis G 2012].

Известно, что ПВЖТ оказывает как общее гуморальное, так и паракринное влияние на стенку сосудов, которые она окружает [Xia N 2017]. Синтез провоспалительных адипокинов способствует развитию гипертрофии и фиброзу сосудистой стенки, что проявляется эндотелиальной дисфункцией, повышением жесткости и ускоренным атерогенезом. Однако, в литературе отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению связи ПВЖТ с морфологическими и функциональными характеристиками сосудистой стенки.

Цель исследования

Изучить связь объема и типа распределения эктопической жировой ткани и плазменных концентраций адипоцитокинов с состоянием сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Изучить связь метаболических факторов риска и АГ с объёмом эктопической перикардиальной и периваскулярной жировой ткани.
2. Определить пороговый объем эктопической перикардиальной и периваскулярной жировой ткани для выявления эктопического ожирения и частоту эктопического ожирения у больных АГ.
3. Сравнить клинические и метаболические характеристики у больных с изолированным подкожным и изолированным эктопическим ожирением.
4. Изучить взаимосвязь объема эктопической жировой ткани с маркерами поражения сосудистой стенки у больных АГ.
5. Изучить взаимосвязи эктопической жировой ткани, уровней MCP-1, MMP9 и TIMP1 и маркеров поражения сосудистой стенки у больных АГ.

Научная новизна

Впервые в российской популяции рассчитаны ориентировочные нормативы объема ПКЖТ и ПВЖТ у лиц без ССЗ по данным МСКТ. Впервые в отечественной популяции показано, что перикардиальное и периваскулярное ожирение может выявляться при отсутствии абдоминального ожирения, сочетаясь с признаками метаболической и гуморальной активности. Впервые показана связь объема ПВЖТ с окружностью шеи, которая представляет собой наиболее чувствительный и специфичный антропометрический индекс для выявления периваскулярного ожирения. Впервые проведено сопоставление результатов оценки ПКЖТ двумя методами ЭхоКГ и МСКТ и показано, что ограничением для чувствительности ЭхоКГ является тип распределения ПКЖТ. Впервые проведено комплексное сопоставление характеристик эктопической жировой ткани и ряда маркеров поражения сосудистой стенки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены ориентировочные нормативы объема ПКЖТ и ПВЖТ у лиц без ССЗ при измерении методом МСКТ грудной клетки в одном срезе для выявления перикардиального и периваскулярного ожирения. Определены наиболее чувствительные и специфичные антропометрические индексы для выявления избыточного отложения эктопической жировой ткани. Показано, что выявление эктопической жировой ткани позволяет уточнить метаболический статус у пациентов с нормальной массой тела.

Методология и методы исследования

Проведено когортное одномоментное исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ литературных данных, сбор информации, анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала и сопоставлением с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эктопическая жировая ткань (периваскулярная и перикардиальная) является компонентом метаболических нарушений у пациентов с АГ независимо от наличия или отсутствия подкожного абдоминального ожирения.
2. Эктопическое ожирение (периваскулярное и перикардиальное) может быть выявлено при МСКТ органов грудной клетки, а также заподозрено при использовании ряда антропометрических показателей, наиболее значимые из которых окружность талии и сагиттальный абдоминальный диаметр для ПКЖТ и окружность шеи – для ПВЖТ.

3. Эктопическая жировая ткань (периваскулярная и перикардальная) связана с такими маркерами ремоделирования сосудистой стенки, как индекс САVI, толщина КИМ и нарушение ЭЗВД. Одним из возможных путей реализации этой связи является гуморальная активность жировой ткани с увеличением уровня провоспалительного адипоцитокина MCP-1 и дисбалансом системы матриксных металлопротеиназ MMP9-TIMP1.

Степень достоверности результатов

Автором обследованы 320 пациентов, в том числе 269 человек с АГ и 51 с нормальным уровнем АД, которые составили группу сравнения. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования достаточного объема выборки. План обследования пациентов соответствовал современным представлениям о диагностике и поставленным цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватно проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную работу в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4, в учебную работу на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы доложены на XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения», XVIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19». Результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на заседании кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России 01.06.2022 года (протокол № 10).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественных и

зарубежных изданиях, из которых 4 статьи в журналах из Перечня рецензируемых изданий Университета и входящих в международную базу цитирования Scopus, в том числе один обзор литературы, и 3 тезиса конгрессов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методов, результаты собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 245 источников, из которых 34 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Одномоментное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии №2 ИКМ им Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, толщина КИМ $\geq 1,5$ мм, воспалительные заболевания любой этиологии, сахарный диабет 1 и 2 типов, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность.

В соответствии с указанными критериями в исследование были включены 320 пациентов (192 мужчины и 128 женщин), средний возраст $63,8 \pm 13,9$ лет. Клиническая характеристика обследованных пациентов в целом, а также сопоставление групп с АГ и без нее представлена в таблице 1. В обеих группах сравнения были выявлены

сопоставимые показатели липидного обмена, глюкозы и мочевой кислоты. Достоверно более высокие уровни ТГ были у пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (N 320)	Больные с АГ (N 269)	Лица без АГ (N 51)
Пол: муж, n (%)	192 (60)	170 (63,2)	22 (43,1)
Возраст, годы	63,8±13,9	66,6±11,8	48,6±17,6*
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,3	30,8±6,2	25,4±4,5*
Избыточная масса тела (ИМТ≥25кг/м ²), n (%)	94(29,4)	79 (29,4)	15 (29,4)
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), n (%)	144(45)	138 (51,3)	6 (11,8)*
Степень ожирения 1/2/3, %	51,4/33,3/15,3	53,9/29,4/16,7	50/50/0
ОТ, см	102,5±19,7	105,3±16,6	93,6±15,3*
Курение, n (%)	113 (35,3)	102 (37,9)	10 (19,6)
Стаж табакокурения, лет	36,8±10,5	38,4±13,9	18,6±10,0
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,4±19,9	140,2±19,4	118,1±11,7*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82,7±10,1	83,9±9,7	73,3±7,6*
Длительность АГ, лет	13,3±5,7	13,3±5,7	-
Степень АГ 1/2/3, %	-	35,7/42,8/21,5	-
Дислипидемия, n (%)	273 (85)	237 (88,1)	36 (70,6)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с АГ.

Всем пациентам проведено измерение антропометрических показателей (рост, вес, ОТ, ОБ, ОкрШ, SAD) с расчетом индексов ожирения: ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ/р, индекса висцерального ожирения (visceral adiposity index, VAI), индекса ожирения тела (body adiposity index, BAI), процента жира в организме (body fat percentage, BFP). Абдоминальный тип ожирения диагностировался при ОТ>94см у мужчин и >80см у женщин. Всем участникам проводилось офисное измерение АД, стандартное биохимическое исследование крови.

Фенотип (метаболически здоровый/нездоровый) ожирения устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017. Для определения 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССЗ у лиц, не имеющих ранее ССЗ или сахарного диабета использовались шкалы SCORE.

Концентрации MCP-1, MMP9 и TIMP-1 определялись в венозной крови непрямим иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (AnthosLabtec, Австрия) с использованием реактивов Thermo Fisher Scientific для

определения MMP-9, Aviscera Bioscience – для TIMP-1 и Affymetrix (eBioscience) – для MCP-1.

Всем пациентам выполнялось исследование ПКЖТ и ПВЖТ методами МСКТ и ЭхоКГ. МСКТ грудной клетки проводилась на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу. Объемы ПКЖТ и ПВЖТ (периаортального) определялись полуавтоматическим методом на одном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья с помощью специализированного программного модуля Tissue Composition Module программного пакета QCT Pro (Mindways Inc., USA). Толщину ПКЖТ методом ЭхоКГ оценивали на аппарате «Siemens» (Германия) в сантиметрах по среднему значению, полученному в трех сердечных циклах по длинной оси из парастернального и субкостального доступов.

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (FucudaDenshi, Япония). Определялся основной показатель жесткости сосудистой стенки – CAVI в магистральных артериях справа и слева. Для анализа у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI между двумя руками. В качестве нормального учитывался уровень $CAVI < 8,0$, промежуточного $8,0 < CAVI < 9,0$, повышенного $> 9,0$. Оценка толщины КИМ, выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях осуществлялись с помощью ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на аппарате LOGIO P6 (GE Healthcare, США). Изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии проводилось на аппарате LOGIO P6 (GE Healthcare, США) с помощью линейного датчика частотой 7,0-10,0 МГц по стандартной методике. При изменении диаметра плечевой артерии более чем на 10% от исходного значения, вазодилатацию считали нормальной.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 (“StatSoftInc.”, США). Данные представлены в виде средней и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25\%-Q75\%]$) при непараметрическом распределении данных. Для сравнение основные характеристик групп использовался критерий χ^2 , для межгрупповых сравнений нескольких независимых выборок – критерий Краскела-Уоллиса, для двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни, для изучения связей – метод корреляции Спирмена и множественный линейный регрессионный анализ, для оценки диагностической

значимости показателей – логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых. Прогнозительная способность факторов исследовалась с помощью ROC-анализа с расчетом AUC с 95% ДИ. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Объём ПКЖТ в среднем в группе составил 3 [2,1; 3,9] см³. В зависимости от ИМТ выявлены достоверные различия объема ПКЖТ (рисунок 1): у лиц с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²) – 1,95 см³ [1,4; 2,6], при избыточной массе тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$ кг/м²) – 3,0 см³ [2,0; 3,7], при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 3,6 см³ [2,7; 4,7] ($p = 0,0000$). При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляционная связь объёма ПКЖТ с ИМТ ($r = 0,5$, $p < 0,05$) и ОТ ($r = 0,6$, $p < 0,05$).

Объём ПВЖТ в среднем в группе составил 0,3 [0,2; 0,4] см³. У лиц с более высоким ИМТ регистрируется более высокий объём ПВЖТ: у лиц с нормальной массой тела 0,25 [0,2; 0,4] см³, при избыточной массе тела – 0,3 [0,2; 0,4] см³, при ожирении – 0,4 [0,3; 0,5] см³. Статистически значимые различия имелись между группами с нормальной массой тела и ожирением ($p = 0,0007$) (рисунок 2). При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная зависимость объёма ПВЖТ с антропометрическими показателями: ИМТ ($r = 0,27$, $p < 0,005$) и ОТ ($r = 0,4$, $p < 0,005$).

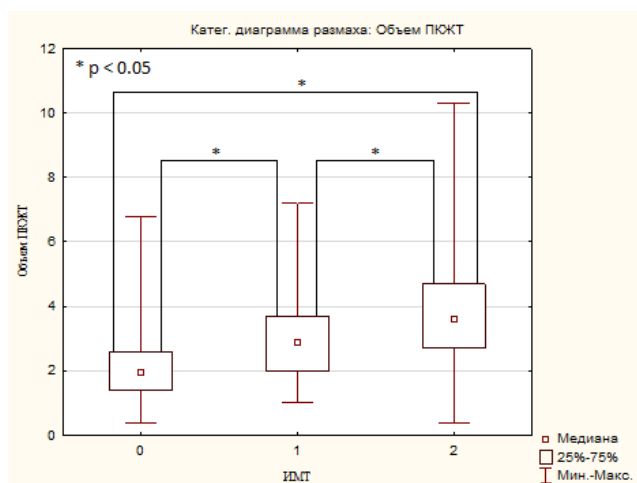


Рисунок 1 – Средние значения объёма ПКЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением. Примечание: 0 – нормальная масса тела, 1 – избыток массы тела, 2 – ожирение

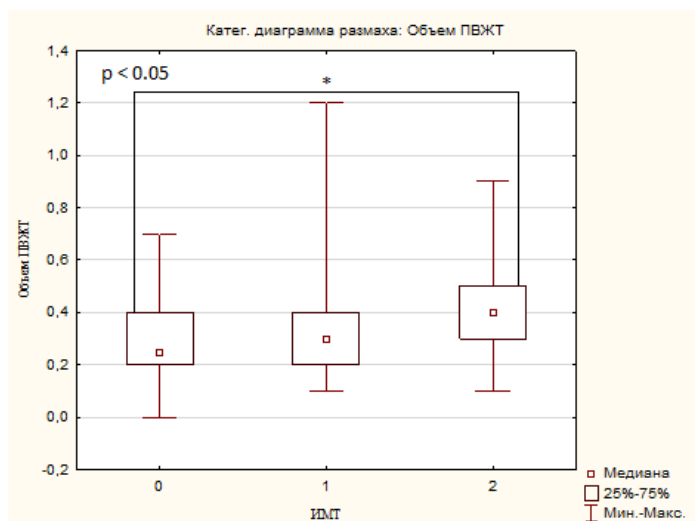


Рисунок 2 – Средние значения объёма ПВЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением. Примечание: 0 – нормальная масса тела, 1 – избыточный вес, 2 – ожирение.

У пациентов с АГ также отмечались достоверно более высокие показатели объёма ПКЖТ при сравнении с пациентами с нормальным уровнем АД: $1,8\text{см}^3[1,0; 2,5]$ по сравнению с $3,1\text{см}^3[2,3; 4,2]$ ($p=0,0000$) (рисунок 3). Получена положительная корреляционная связь между объёмом ПКЖТ и наличием АГ ($r=0,37, p<0,05$).

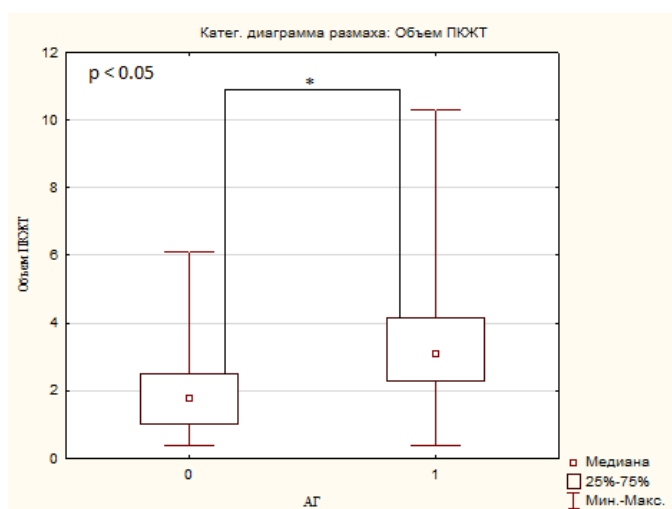


Рисунок 3 – Средние значения объёма ПКЖТ у пациентов с АГ и с нормальным уровнем артериального давления. Примечание: 0 – без АГ, 1 – с АГ.

Проведен корреляционный анализ для выявления связей между объемами ПКЖТ и ПВЖТ и метаболическими параметрами (таблица 2).

Таблица 2 - Корреляционные связи объема ПКЖТ и ПВЖТ с метаболическими показателями и АГ

	ПКЖТ	ПВЖТ
ОХ	-0,0006	0,04
ХС-ЛПНП	-0,05	0,03
ХС-ЛПВП	-0,23*	-0,12
ТГ	0,29*	0,18*
ХС не-ЛПВП	0,02	0,05
Глюкоза	0,19*	0,15*
Мочевая кислота	0,24*	0,24*
АГ	0,37*	0,3*

При этом лица с более высоким уровнем риска имели достоверно более высокий объем ПКЖТ: 1,6см³[1,0; 2,4] при низком риске, 2,2см³ [2,0; 3,1] при умеренном, 3,1см³[2,4; 3,7] при высоком и 3,9см³[3,0; 5,1] при очень высоком (p=0,0000) (рисунок 4). Выявлена достоверная корреляционная связь между объемом ПКЖТ и уровнем риска (r=0,5, p<0,05).

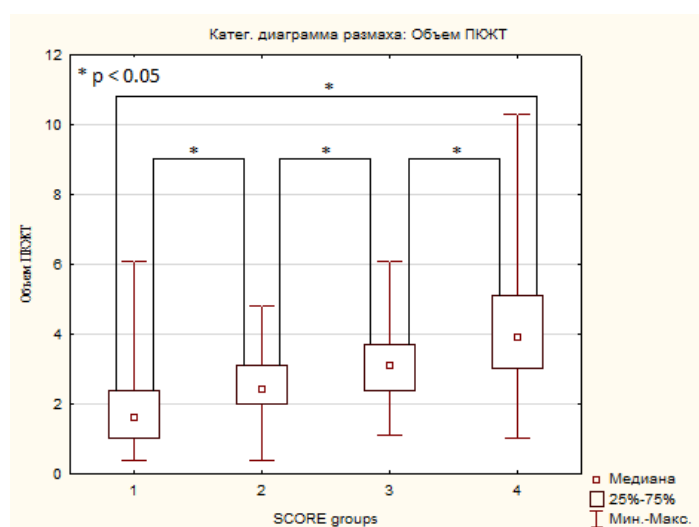


Рисунок 4 – Средние значения объёма ПКЖТ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Лица с очень высоким уровнем риска по шкале SCORE имели достоверно больший объем ПВЖТ: 0,2см³[0,1; 0,3] при низком риске, 0,3см³ [0,2; 0,3] при умеренном, 0,3см³[0,2; 0,4] при высоком и 0,4см³[0,3; 0,6] при очень высоком (p=0,0000) (рисунок 5). Выявлена достоверная корреляционная связь между объемом ПВЖТ и уровнем риска (r=0,52, p<0,05).

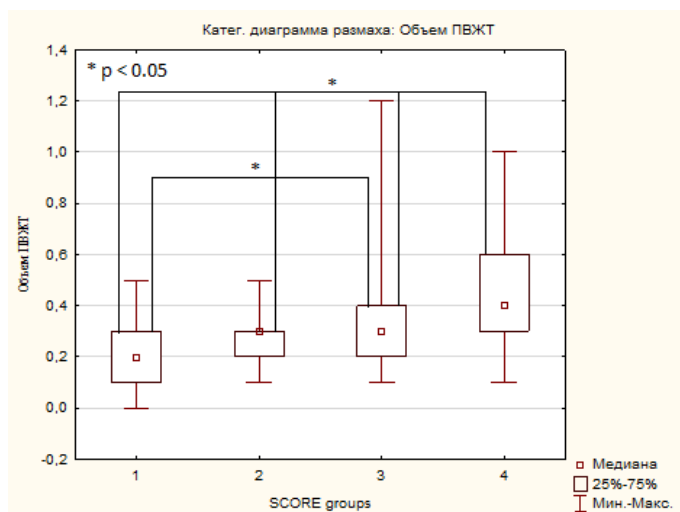


Рисунок 5 – Средние значения объёма ЛВЖТ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Для расчета пороговых уровней нормального объема ЛВЖТ и ЛВЖТ из общего количества обследованных (N 320) была отобрана группа лиц без сердечно-сосудистых факторов риска (условно здоровых), путем исключения пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², с АГ/получающих антигипертензивные препараты, с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, с ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,2$ ммоль/л у женщин или получающих гиполипидемическую терапию. Таким образом, группа условно здоровых лиц составила 38 человек (11,9% от обследованных). За высокий уровень был принят объем ЛВЖТ и ЛВЖТ, превышающий 90^{ый} перцентиль в отобранной группе здоровых лиц. Объем ЛВЖТ и ЛВЖТ менее 90^{го} перцентиля рассматривался, как «нормальный».

Таким образом, 90^{ый} перцентиль объема ЛВЖТ в группе условно здоровых лиц составил 3,2 см³, объема ЛВЖТ 0,4 см³. В связи с этим объем ЛВЖТ $< 3,2$ см³ и объем ЛВЖТ $< 0,4$ см³ далее рассматривался в качестве нормального, а объем ЛВЖТ $\geq 3,2$ см³ и объем ЛВЖТ $\geq 0,4$ см³ в качестве диагностических критериев перикардиального и периваскулярного ожирения соответственно. Исходя из этого ЛВЖТ имели 146 человек (42,9%), ЛВЖТ – 134 (39,4%). Достоверно чаще эктопические формы ожирения выявлялись у лиц с избыточной массой тела и при ожирении. Распределение частот эктопического ожирения в зависимости от ИМТ представлены на рисунках 6-7. Как видно из рисунков, не все пациенты с ожирением имели избыточное накопление ЛВЖТ и ЛВЖТ.

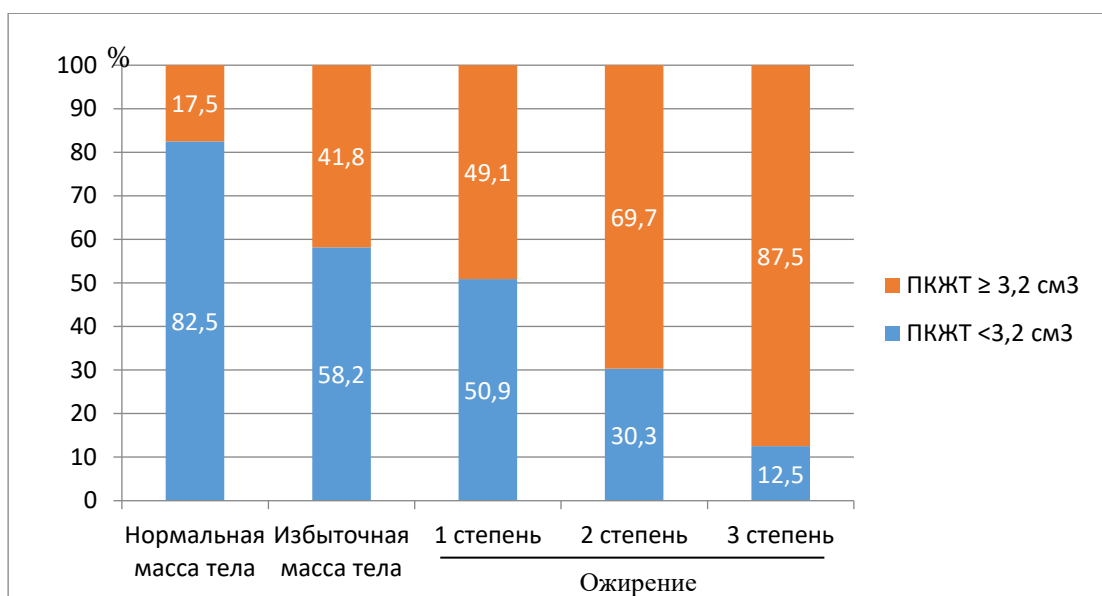


Рисунок 6 – Частота перикардиального ожирения (объем ПКЖТ $\geq 3,2\text{см}^3$) у обследованных пациентов в зависимости от уровня ИМТ

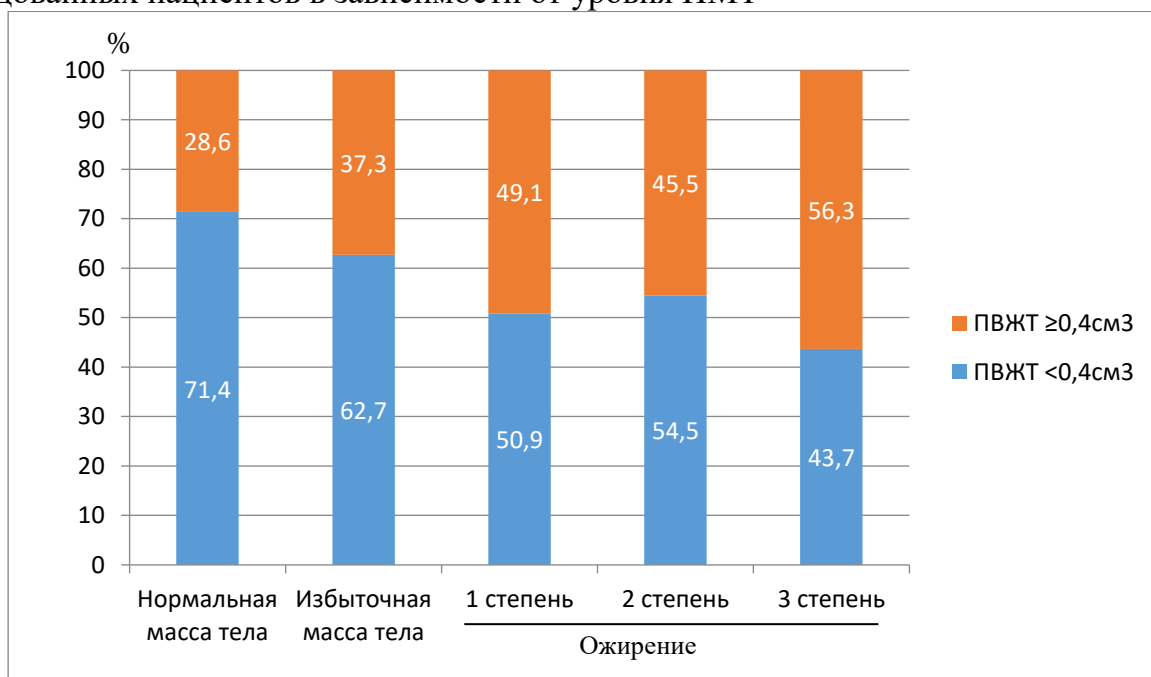


Рисунок 7 – Частота периваскулярного ожирения (объем ПВЖТ $\geq 0,4\text{см}^3$) у обследованных пациентов в зависимости от уровня ИМТ.

Проведено сопоставление клинических характеристик пациентов с изолированным абдоминальным ожирением, оцененным по величине ОТ, и изолированным эктопическим ожирением (таблица 3). Как видно из таблицы эти пациенты достоверно различались только по критериальным показателям, на основании которых они были распределены в ту или иную группу: по ИМТ и ОТ, которые относили их в группу с абдоминальным ожирением, и объемам ПКЖТ и ПВЖТ, которые относили их в группу эктопического ожирения.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с изолированным абдоминальным и изолированным эктопическим ожирением

	Абдоминальное ожирение N 85 (26,5%)	Эктопическое ожирение N 81 (25,2%)	p
Возраст, лет	65,1±12,8	70,4±10,1	0,064
ИМТ, кг/м²	30,12[26,84; 33,59]	25,65 [23,12; 22,28]	0,000
ОТ, см	98,5 [94; 107,5]	96,5 [84; 99]	0,004
ОХ, ммоль/л	5,47 [4,78; 6,23]	5,24 [4,26; 5,05]	0,105
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,73 [2,87; 4,35]	3,43 [2,70; 3,99]	0,183
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,86; 1,25]	0,93 [0,86; 1,20]	0,093
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,14; 1,90]	1,67 [0,94; 1,16]	0,606
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,35 [3,50; 5,17]	3,80 [2,61; 4,69]	0,077
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,1; 5,9]	5,4 [4,9; 5,9]	0,777
Мочевая кислота, мкмоль/л	323[261; 416]	350 [322,5; 430,5]	0,270
ПКЖТ, см³	2,25 [1,9; 2,7]	3,2 [2,6; 3,7]	0,000
ПВЖТ, см³	0,2 [0,2; 0,3]	0,4 [0,4; 0,5]	0,000
АГ, N(%)	71 (83,9)	72 (89,3)	0,406
Дислипидемия, N(%)	51 (60,4)	48 (59,4)	0,9

У обследованных пациентов рассчитаны и проанализированы следующие антропометрические индексы: ИМТ, ОТ, ОкрШ, ОТ/ОБ, ОТ/рост, SAD, BAI, VAI и BFP (таблица 4). В группах с изолированным абдоминальным ожирением и особенно смешанным ожирением (наличием абдоминального и эктопического) все оцененные индексы оказались достоверно выше, чем в группах без ожирения или с изолированным эктопическим распределением жировой ткани, в которой имелась лишь тенденция к увеличению данных индексов.

Таблица 4 – Результаты расчета антропометрических индексов в зависимости от характера распределения жировой ткани

	Без ожирения	Абдоминальное ожирение	Эктопическое ожирение	Смешанное ожирение
	1	2	3	4
ИМТ, кг/м ²	24,62 [21,34;25,59]	30,12 [26,84;33,59]* ‡	25,65 [23,12;28,28]	32,77 [28,99;36,81]* ‡
ОТ, см	85,5 [80;89,5]	98,5 [94; 107,5]* ‡	96,5 [84; 99]	112 [105;121]* # ‡
ОкрШ, см	35 [34;37,5]	39 [37;40]	38 [35; 41,5]	41 [39;43]*

Продолжение таблицы 4

ОТ/ОБ	0,86 [0,83; 0,89]	1,02 [0,97;1,04] *‡	0,88 [0,85; 0,92]	1,02 [0,98;1,15]* ‡
ОТ/рост	0,51 [0,47;0,54]	0,6 [0,58; 0,66]* ‡	0,54 [0,5;0,56]	0,66 [0,61;0,73]* # ‡
SAD, см	21,18 [19,88;21,86]	24,47 [23,35;26,7]* ‡	23,97 [20,87;24,59]	27,82 [26,08;30,06]* # ‡
BAI	27,41 [24,85;28,66]	34,84 [30,67;40,14] ‡	23,33 [20,8;24,26]	31,49 [25,79;38,03] ‡
VAI	1,77 [1,18;2,56]	2,99 [2,14;4,07]*	2,56 [1,51;3,76]	3 [2,06;4,61]*
BFP, %	24,86 [22,65;28,48]	35,25 [31,58;39,35]*	31,43 [28,7;33,9]*	38,34 [34,16;43,02]* ‡

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; # $p < 0,05$ по сравнению с группой 2; ‡ $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.

Для оценки диагностической значимости уровня использованных антропометрических индексов для выявления эктопических депо проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Качество модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Результаты анализа приведены в таблице 5.

Не все антропометрические индексы продемонстрировали наличие достоверной значимости для выявления избыточной ПКЖТ и ПВЖТ. Наиболее высокие показатели $AUC > 0,8$ имели модели предиктивной значимости ОТ и производного от нее SAD для выявления ПКЖТ (0,819 и 0,818 соответственно) и ОкрШ для ПВЖТ (0,846), ROC-кривой для достоверных прогностических моделей представлены на рисунке 20. Наиболее высокую диагностическую значимость с приемлемыми показателями специфичности и чувствительности имели ОТ и SAD для выявления ПКЖТ и ОкрШ для выявления ПВЖТ.

Таблица 5 – Результаты ROC-анализа для прогнозирования наличия эктопического жирового депо в зависимости от антропометрических индексов

	объем ПКЖТ			объем ПВЖТ		
	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ
ИМТ, кг/м ²	0,732*	0,034	0,666-0,798	0,622*	0,039	0,547-0,698
ОТ, см	0,819*	0,028	0,765-0,874	0,700*	0,035	0,633-0,768
ОкрШ, см	0,776*	0,030	0,717-0,835	0,846*	0,051	0,746-0,945
ОТ/ОБ	0,609	0,086	0,441-0,777	0,636	0,087	0,465-0,807
ОТ/рост	0,752*	0,031	0,691-0,814	0,653*	0,036	0,582-0,725
SAD, см	0,818*	0,028	0,764-0,873	0,699*	0,035	0,631-0,767

Продолжение таблицы 5

BAI	0,528	0,087	0,357-0,699	0,631	0,086	0,463-0,799
VAI	0,606*	0,039	0,530-0,682	0,548	0,041	0,468-0,627
BFP, %	0,748*	0,033	0,683-0,813	0,662*	0,037	0,59-0,735

Нами проведена попытка сопоставления результатов этих двух методов оценки ПКЖТ. В целом в обследованной группе объем ПКЖТ составил 3 [2,1; 3,9]см³, а толщина 8 [6; 10]см. Проведено сравнение объема и толщины ПКЖТ в зависимости от наличия или отсутствия перикардального ожирения (объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³). В группе пациентов без перикардального ожирения объем ПКЖТ составил 2,2 [1,55; 2,65] см³, толщина – 7 [6; 8] см. При наличии перикардального ожирения – 4,15 [3,6; 5,2] см³ и 9 [7; 10] см, соответственно.

Таким образом, ЭхоКГ также выявляет достоверно более высокую толщину ПКЖТ при наличии перикардального ожирения. При проведении корреляционного анализа для выявления связи между объемом и толщиной ПКЖТ получен достоверный коэффициент корреляции средней силы ($r=0,49$, $p<0,05$).

Для оценки диагностической значимости толщины ПКЖТ, полученной методом трансторакальной ЭхоКГ, для выявления перикардального ожирения проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Качество модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Достоверная предиктивная модель характеризовалась величиной AUC 0,672 (СО 0,05, 95% ДИ 0,575-0,770). При этом предиктивная значимость, а соответственно диагностическая приемлемость трансторакальной ЭхоКГ для выявления перикардального ожирения имеет специфичность 79% и чувствительность 52,6%.

Для уточнения причин относительно невысокой чувствительности трансторакальной ЭхоКГ для выявления избыточной ПКЖТ была проведена оценка характера распределения перикардальной жировой ткани. Так, преимущественно переднее распределение ПКЖТ имели 54,1% обследованных пациентов, циркулярное (равномерное вокруг сердца) – 45,9%. Это может быть объяснением меньшей чувствительности трансторакальной ЭхоКГ при выявлении перикардального ожирения с циркулярным типом распределения жировой ткани. При этом, при проведении

корреляционного анализа толщины и объема ПЖТ в группе пациентов с передним распределением жировой ткани коэффициент корреляции составил 0,73 ($p < 0,05$).

В обследованной группе были оценены концентрации MMP9 и TIMP1, которые рассматриваются в качестве маркеров процессов фиброза, пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки и миокарда. Средние показатели, полученные в обследованной группе, составили: MMP9 143,0 [89,6; 219,3] нг/мл, TIMP1 156,25 [106,9; 324,5] нг/мл, отношение MMP9/TIMP1 0,8 [0,6; 1,2].

У пациентов с абдоминальным ожирением концентрации MMP9 и TIMP1 оказались статистически значимо ниже по сравнению с лицами с эктопическим ожирением ($p < 0,05$). Уровень MMP9 составил 84,6 [80,2; 157,8] и 149,5 [109,7; 221,3] нг/мл и TIMP1 108,8 [94,2; 236,7] и 349,6 [324,5; 374,6] нг/мл соответственно (рисунок 8). Это может свидетельствовать об особом гуморальном статусе эктопических жировых депо в отличие от абдоминального отложения жировой ткани.

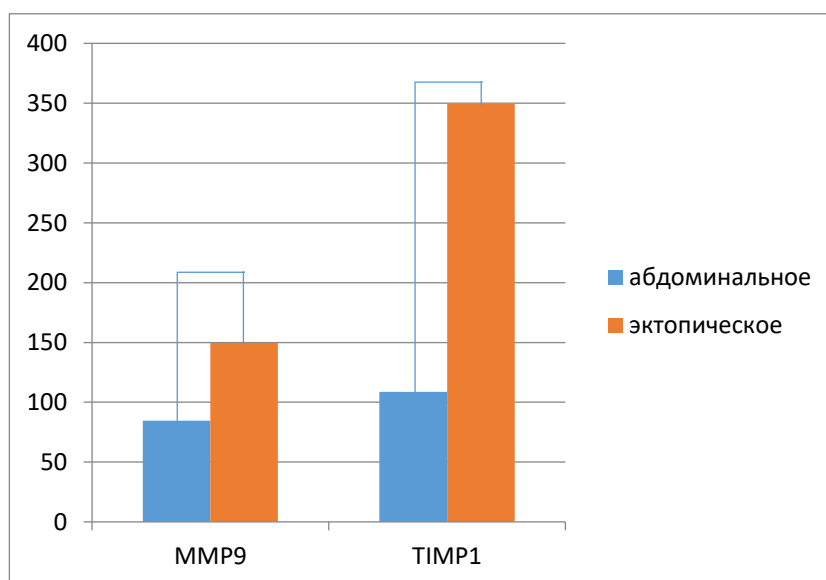


Рисунок 8 – Уровни MMP9 и TIMP1 в плазме крови у пациентов в зависимости от распределения жировой ткани

Показатель САVI в среднем составил 8,1 [7,25; 9,05]. При этом его повышенный уровень ($>9,0$) был выявлен у 87(26,9%) пациентов, что свидетельствует об увеличении у них жесткости сосудистой стенки. Объем ПЖТ был статистически значимо выше у лиц с повышенным уровнем САVI при сравнении с пациентами с нормальными значениями показателя жесткости сосудистой стенки: 0,4 [0,3; 0,5] см³ по сравнению с 0,3 [0,25; 0,3] см³ ($p = 0,02$) (рисунок 9). Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь между объемом ПЖТ и показателем САVI ($r = 0,54$, $p < 0,05$). При изучении объема

ПКЖТ в зависимости от показателя жесткости сосудистой стенки, установлено, что у пациентов с повышенной жесткостью сосудистой стенки также отмечается более высокий объем ПКЖТ: 3,7[2,7; 5,1] см³ по сравнению с лицами с нормальными значениями САVI - 2,65[1,85; 3,8] (p=0,02) (рисунок 9). Также выявлена положительная корреляционная связь между объемом ПКЖТ и показателем САVI (r=0,42, p<0,05). При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая корреляционная связь между объемом ПВЖТ и величиной ЭЗВД (r=0,38, p<0,05).

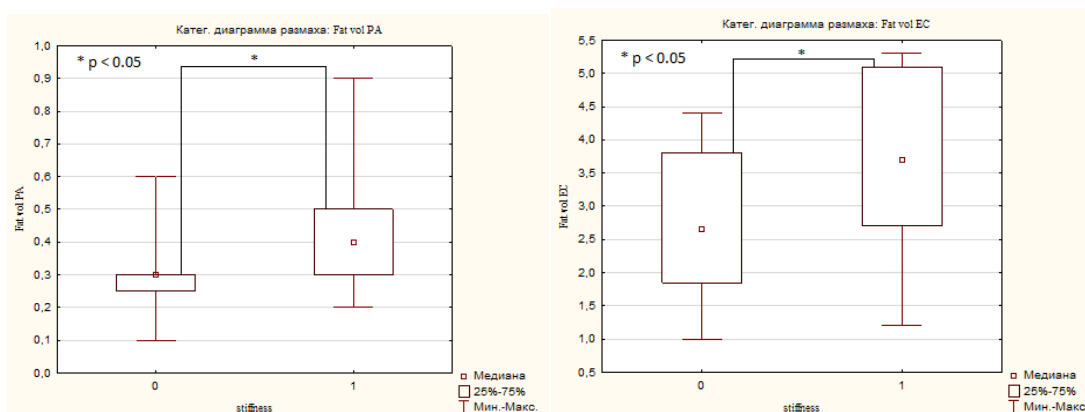


Рисунок 9 – Средние значения объема эктопической жировой ткани в зависимости от жесткости сосудистой стенки: ПВЖТ слева, ПКЖТ справа. Примечание: 0 – пациенты с нормальным уровнем САVI, 1 – пациенты с повышенным уровнем САVI.

Для оценки статистической значимости зависимости показателя жесткости сосудистой стенки (САVI) от ряда факторов (возраст, ИМТ, фенотип ожирения, наличие АГ, объем ПВЖТ) использовался множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа свидетельствовали о значимости модели ($R=0,71$, $R_2=0,51$, $p<0,001$). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь показателя САVI была с возрастом ($\beta \pm SE$ 0,51 \pm 0,15 $p=0,002$) и объемом ПВЖТ ($\beta \pm SE$ 0,41 \pm 0,13 $p=0,005$).

Проведена оценка связи сывороточной концентрации провоспалительного адипоцитокина MCP1 с маркерами сосудистого ремоделирования. Выявлено, что у пациентов с жесткой сосудистой стенкой (САVI \geq 9,0) уровень MCP1 достоверно не отличается от показателей в группе пациентов с нормальной жесткостью сосудистой стенки: 150 [102; 240] пг/мл и 133 [90; 230] пг/мл ($p>0,05$). У пациентов с утолщением КИМ (\geq 0,9 см) уровень MCP1 был несколько выше, чем в группе с нормальной толщиной КИМ: 180 [102; 330] и 120 [80; 160] пг/мл соответственно, однако эти различия достигали только уровня статистической тенденции ($p=0,066$). Наиболее значимые и

достоверные различия уровня МСР1 были выявлены при сопоставлении пациентов с нарушением ЭЗВД и без нее. Выявлено, что у пациентов с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия уровень МСР1 достоверно выше, чем у лиц с нормальной ЭЗВД ($p=0,022$).

Проведено сравнение концентраций компонентов системы ММР9-ТИМР1 в зависимости от жесткости сосудистой стенки, оцененной по уровню индекса САVI. Выявлено, что у пациентов с жесткой сосудистой стенкой ($CAVI \geq 9,0$) уровни ММР9 и ТИМР1 в плазме крови статистически значимо выше, чем у лиц с $CAVI < 9,0$. Так, концентрация ММР9 составила 171,3 [112,5; 266,5] и 110,3 [86,8; 165,6] нг/мл, ТИМР1 307,2 [113,6; 374,6] и 115,7 [95,6; 163,1] нг/мл соответственно. Уровни ММР9/ТИМР1 достоверно не различались: 0,93 [0,81; 1,7] у пациентов с $CAVI < 9,0$ и 0,79 [0,63; 1,4] с $CAVI \geq 9,0$ ($p=0,08$).

При сопоставлении уровней маркеров фиброза в зависимости от толщины КИМ была выявлена достоверно более высокая концентрация ММР9 у лиц с $КИМ \geq 0,9$ см: 169,7 [120,2; 226] нг/мл по сравнению с 114,1 [87,7; 145,6] нг/мл у пациентов с нормальной толщиной КИМ ($p=0,04$). Уровни ТИМР1 в этих группах достоверно не различались: 127,1 [96,6; 235,6] нг/мл и 106,9 [94,8; 115,7] нг/мл соответственно. Помимо этого, имелись достоверные различия соотношения ММР9/ТИМР1: 1,59 [0,85; 2,19] и 0,88 [0,69; 1,12] соответственно ($p=0,04$).

При сопоставлении уровней маркеров фиброза в зависимости от сосудодвигательной функции эндотелия была выявлена достоверно более высокая концентрация ТИМР1 у лиц с нарушением ЭЗВД: 145,3 [114,7; 161] нг/мл по сравнению с 104,8 [90,6; 115,8] нг/мл у пациентов с нормальной ЭЗВД ($p=0,015$). Уровни ММР9 в этих группах достоверно не различались: 131,1 [105,6; 156,5] нг/мл и 116,5 [79,7; 169,7] нг/мл соответственно. Достоверные различия соотношения ММР9/ТИМР1 также отсутствовали: 0,95 [0,82; 1,88] и 0,88 [0,68; 1,26] соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Объем перикардальной и периваскулярной жировой ткани достоверно связан с индексом массы тела и окружностью талии, а также с маркерами метаболически нездорового фенотипа ожирения, такими как АГ, нарушения липидного и

пуринового обмена и уровнем сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE.

2. На основании рассчитанных пороговых значений объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани, определенных при МСКТ грудной клетки, выявлено, что частота эктопического ожирения у пациентов с АГ достоверно выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД (61,5% по сравнению с 18,9%).

3. Наличие эктопического ожирения не зависит от наличия абдоминального ожирения: у лиц с нормальной массой тела изолированное перикардиальное ожирение встречается в 17,5%, изолированное периваскулярное ожирение – в 28,6%. Уровни липидов, глюкозы и мочевой кислоты, частота АГ и дислипидемии у пациентов с изолированным абдоминальным и эктопическим ожирением достоверно не различаются. Наиболее высокую чувствительность и специфичность для выявления эктопического ожирения имеют окружность талии, сагиттальный абдоминальный диаметр и окружность шеи.

4. У пациентов с АГ и повышенной жесткостью сосудистой стенки ($CAVI > 9,0$) выявлены достоверно большие объемы перикардиальной и периваскулярной жировой ткани по сравнению с лицами с нормальной жесткостью сосудов. Объем перикардиальной жировой ткани находится в корреляционной связи с уровнем индекса $CAVI$ (0,42, $p < 0,05$), объем периваскулярной жировой ткани с индексом $CAVI$ (0,54, $p < 0,05$) и степенью эндотелизависимой вазодилатации (0,38, $p < 0,05$). По результатам регрессионного анализа с индексом $CAVI$ у больных АГ достоверно связаны возраст и объем периваскулярной жировой ткани.

5. У пациентов с изолированным эктопическим депо жировой ткани выявлены достоверно более высокие уровни $MCP-1$, $MMP9$ и $TIMP1$ по сравнению с лицами с изолированным абдоминальным распределением жировой ткани. У пациентов с признаками жесткости сосудистой стенки ($CAVI > 9$) выявлена достоверно более высокая концентрация $MMP9$ и $TIMP1$, при толщине $KIM \geq 0,9$ см – $MMP9$, при нарушении ЭЗВД – $MCP-1$ и $TIMP1$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ориентировочными нормативами объема перикардиальной и периваскулярной жировой ткани у лиц без ССЗ при измерении методом МСКТ грудной клетки в одном срезе можно считать уровень более 3,2 см³ и 0,4 см³ соответственно.

2. Наиболее диагностически значимыми антропометрическими маркерами наличия эктопического ожирения являются: окружность талии (специфичность 81,8%, чувствительность 61,4%) и сагиттальный абдоминальный диаметр (специфичность 81,7%, чувствительность 61,4%) для выявления избыточного объема перикардиальной жировой ткани и окружность шеи – для периваскулярной жировой ткани (специфичность 87,2%, чувствительность 73,1%).

3. Трансторакальная ЭхоКГ представляет собой метод выявления перикардиальной жировой ткани со специфичностью 79% и чувствительностью 52,6%. Ограничением этого метода является тип распределения перикардиальной жировой ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Джафарова З.Б.** Изменения жесткости сосудистой стенки у пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, К.А. Оганесян, Гатаулин Р.Г. Н.В. Лобова // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (сборник тезисов), 11-12 марта 2020 года, г. Ярославль. - С. 40.
2. **Джафарова З.Б.** Антропометрические показатели висцерального ожирения, как предикторы развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, Гатаулин Р.Г. // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (сборник тезисов), 11-12 марта 2020 года, г. Ярославль. - С. 9.
3. **Jafarova Z.** Vascular age and cardio-ankle vascular index in patients with uncontrolled arterial hypertension./ Podzolkov V., Safronova T., Nebieridze N. // **Georgian Medical News.** – 2020. – №301. - С. 86-92. [Scopus].
4. **Djafarova ZB.** Relation of pericardial fat tissue with cardiovascular risk factors in patients without cardiovascular diseases./ Bragina AE., Tarzimanova AI., Osadchiy

- KK., Rodionova YN., Bayutina DA., Bragina GI., , and Podzolkov VI.// **Metabolic Syndrome and Related Disorders.** – 2021. – Volume: 19 Issue 9. – 524-530. [Scopus].
5. **Джафарова З.Б.** Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки./ Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Лобанова М.В., Ларионова Ю.С. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2021. – Т.20. - №7. –С.2993. [Scopus].
6. **Jafarova ZB.** Ectopic fat depots: physiological role and impact on cardiovascular disease continuum./ Bragina AE, Tarzimanova AI, Osadchiy KK, Rodionova YuN, Kudryavtseva MG, Bayutina DA, Podzolkov VI.// **Russian Open Medical Journal.** – 2022. - №11. – С.e0104. [Scopus].
7. **Джафарова З.Б.** Взаимосвязь концентрации MCP-1, MMP9 И TIMP1 с периваскулярным депо жировой ткани у пациентов с АГ./ Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Осадчий К.К., Подзолков В.И.// Тезисы XVIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19», 16-17 марта 2022 г., С.10-11 (он-лайн).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – площадь под кривой	ОТ/ОБ – индекс окружность талии/бедер
BAI – индекс ожирения тела	ОХ – общий холестерин
BFP – процент жира в организме	ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
SAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс	ПВО – периваскулярное ожирение
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1	ПВО – периваскулярное ожирение
MMP – матриксная металлопротеиназа	ПКЖТ – перикардальная жировая ткань
SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр	ПКО – перикардальное ожирение
TIMP1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа	ТГ – триглицериды
VAI – индекс висцерального ожирения	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ИМТ – индекс массы тела	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
КИМ – комплекс интима-медиа	ХС-нелПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	ЭЗВД – эндотелизависимая вазодилатация
ОБ – окружность бедер	ЭхоКГ – эхокардиография
ОкрШ – окружность шеи	
ОТ – окружность талии	